

**ROLE DES HORMONES
DANS LA CROISSANCE ET LA MATURATION OSSEUSE :
A PROPOS DE DEUX CAS AGES
DE NANISME HYPOPHYSIAIRE**

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Roger Henri WASER

de

SIERRE (Valais)

Thèse No 3552

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1976

**ROLE DES HORMONES
DANS LA CROISSANCE ET LA MATURATION OSSEUSE :
A PROPOS DE DEUX CAS AGES
DE NANISME HYPOPHYSAIRE**

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Roger Henri WASER

de

SIERRE (Valais)

Thèse No 3552

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1976

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Marcel Jenny, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 22 novembre 1976

Le doyen :
Marcel Jenny

Thèse No 3552



Je tiens à exprimer ma reconnaissance au professeur M. Jenny pour l'aide et les conseils qu'il m'a prodigués comme directeur de cette thèse.

Mes sincères remerciements vont au professeur P.C. Sizonenko pour ses conseils éclairés dans le domaine de l'endocrinologie pédiatrique.

Mes remerciements s'adressent également au professeur B. Courvoisier, aux docteurs G.R. Zahnd, D. Nussle, P. Indermühle, A. Riodel et A. Engelhorn pour leur aide et leur encouragement.

A mes parents : HENRI et GERTRUDE WASER

A ma femme : MARIE-MADELEINE

Les cas publiés de nanisme hypophysaire idiopathique d'évolution spontanée sont rares, et le seront de plus en plus du fait d'un diagnostic et d'un traitement précoces. Cette étude rapporte l'observation d'une malade de 71 ans présentant ces caractéristiques; un sujet de 52 ans atteint de la même affection lui est comparé. Les caractéristiques des nanismes hypophysaires idiopathiques et le rôle des hormones dans la croissance et la maturation du squelette sont revus à partir de ces deux observations.

METHODES ET OBSERVATION DES CAS

Deux cas de nanisme idiopathique sont présentés ci-dessous. Le défaut de taille a été exprimé en déviation standard (d.s.) selon les Tables se référant à la population genevoise (37). Selon les possibilités les examens suivants ont été effectués: examens biologiques sériques et urinaires courants, un bilan radiologique osseux avec détermination de l'âge osseux au niveau du poignet et de la main gauche (ou à défaut de la droite) selon les tables de Greulich et Pyle (22), une minéralométrie osseuse mesurée par absorption des photons d'une source d' ^{125}I au niveau du poignet gauche (12) et exprimée en g/cm^2 ou en % des valeurs standard américaines selon l'âge et le sexe. Pour les examens endocriniens, les dosages des hormones sériques ont été effectués par une méthode radioimmunologique :

Fonction thyroïdienne: métabolisme basal, fixation d'iode ^{131}I (50 microcuries) avec cartogramme, réflexogramme, capacité de fixation de la triiodothyronine (T 3 resin-uptake), triiodothyronine sérique (T 3), thyroxine (T 4), thyrostimuline hypophysaire sérique (TSH).

Fonction surrénalienne: cortisol plasmatique (41), 17-hydroxy-corticostéroïdes urinaires (17-OHCS) par méthode radioimmunologique (4) ou colorimétrique (45), 17-céto-corticostéroïdes urinaires (17-CS) par colorimétrie (4, 76), test de stimulation surrénalienne par ACTH (test de Thorn), test de réserve hypophysaire en ACTH (test rapide à la métyrapone). Fonction ganadotrophe: gonadotrophines urinaires, hormone lutéotrope sérique (LH) et hormone fol-

liculotrope sérique (FSH) (6, 66). Fonction somatotrope: épreuve de stimulation de la sécrétion de l'hormone de croissance (STH) par hypoglycémie provoquée à l'insuline (0,1 u./kg) (39). Fonction insulinaire: hyperglycémie provoquée per os (100 g de glucose) selon Hagedorn-Jensen et dosage d'insuline en cours d'examen.

I.- Mademoiselle C.L. 1902.

Les antécédents familiaux ainsi que le poids et la taille à la naissance sont inconnus, la malade ayant été abandonnée et mise à l'assistance sociale dès l'âge de 8 ans. Retard staturo-pondéral connu dès l'enfance, développement intellectuel et scolarité normaux, pas de problèmes médicaux à part une diphtérie et une hépatite. Absence de puberté et de ménarche. Dès la fin de scolarité, la malade travaillera comme ouvrière d'usine, puis définitivement comme couturière; restée célibataire, l'intégration sociale est bonne, le psychisme équilibré. La malade consultera ambulatoirement en 1948 pour une affection banale et le diagnostic d'hypopituitarisme idiopathique avec hypogonadisme est posé sur des bases cliniques; aucun traitement substitutif n'est entrepris. A l'âge de 69 ans, elle consulte son médecin traitant pour une baisse d'état général; l'on posera le diagnostic d'insuffisance cardiaque et d'insuffisance thyroïdienne sur des bases biologiques et cliniques (abaissement de T 3 et T 4, raucité de la voix, asthénie, bouffissure du visage, ralentissement psycho-moteur). Elle reçoit dès lors un traitement substitutif thyroïdien. Lors d'une hospitalisation en 1973, confirmation d'un hypopituitarisme idiopathique avec insuffisance somatotrope, gonadotrope et thyroïdienne, et découverte d'une insuffisance corticotrope. De 1973 à 1975, elle sera hospitalisée à trois reprises pour troubles du rythme et insuffisance cardiaque, nécessitant un réajustement du traitement substitutif thyroïdien et surrénalien.

Examen clinique: parmi les examens courants on note des glycémies à jeun oscillant entre 0,85 et 0,95 g/l, une natrémie de 127 meq/l, une calcémie à 9,2 mg/l, une phosphatémie à 32 mg/l, des phosphatases alcalines à 25 u.i./l. Minéralométrie osseuse à 0,28 g/cm² (= 49 %).

Pour les examens endocriniens, se rapporter au tableau I, p. 7; les résultats de l'hypoglycémie provoquée avec dosage de l'hormone de croissance sont donnés dans la fig. 1, p. 8.

Examens radiologiques osseux: Crâne: selle turcique normale, discrètement porotique, aplasie des sinus frontaux, légère hypoplasie relative de la base du crâne et du massif facial par rapport au crâne, avec ouverture de l'angle basal. Thorax: cardiomégalie

TABLEAU I : Examens endocriniens

Sujet	Mr H.B.			Mlle C.L.
Année	1957	1967	1975	1973
Fixation ^{131}I (35-65%)	50 %	50 %	—	—
Scanning thyroïdien	normal	normal	—	—
T 3 (25-35 %)	—	—	23,8 et 21,9 %	25 et 27,7 %
T 3 g/l	—	—	0,96(1,1-2,0)	0,25(0,5-1,8)
T 4 g/l (50-150)	—	—	64 et 51,4	35 et 14
TSH g/ml (3-7)	—	—	4,3	10,3
Anticorps anti-thyroïdiens	—	—	—	négatifs
17-OHCS urin. g/24h.	2,0	7,0	3,2(4,5-18)	2,8(2-12)
17-CS urin. g/24h.	—	—	(2-13)	0,8(0,2-5)
Cortisol plasm. g/l	—	—	7,3	1,8 et 7
Test Thorn	normal	normal	—	—
Test Metyrapone	—	normal	normal	pathologique
FSH plasma U/ml	—	—	1,0(1,5-6,7)	2,8 et 3,0 (limite inf.n.)
LH plasma U/ml	—	—	4,95(4,3-9,3)	6,2 (limite inf.n.)
LH urinaire U/24h.	—	—	réaction atypique	moins de 10 (plus de 40)
STH (Hypoglycémie provoquée)	—	pathol.	pathologique	pathologique
Hyperglycémie provoquée	pathol. K=1,30	pathol. K=1,36	discrètement path. K=1,14	—
Minéralométrie g/cm ²	—	—	0,56(64%v.n.a.)	0,28(49%v.n.a.)
Selle turcique	normale	—	normale	normale
Lignes épiphysaires	ouvertes	—	calcifiées	ouvertes
Noyaux épiphysaires	partiel. ossifiés	—	ossifiés	ossifiés
Age osseux	16 ans	—	19 ans	17 ans

Entre parenthèse, les valeurs normales pour le sexe et l'âge.

discrète, non-jonction des articulations acromio-claviculaires. Colonne vertébrale: platyspondylie, liseré marginal visible, aggrandissement des espaces intervertébraux, ostéoporose diffuse. Bassin: disjonction de la symphyse pubienne, non soudure des lignes épiphysaires au niveau de l'ilion, de l'ischion et de la tête fémorale, ossification des noyaux épiphysaires, condensation des cartilages épiphysaires, absence de signe d'arthrose. Os longs et mains: ossification des noyaux épiphysaires et des os du carpe, aplasie du sésamoïde des pouces, persistance de lignes épiphysaires ouvertes, absence de dysgénésie. L'âge osseux est évalué à $14 - 14 \frac{1}{2}$ ans.

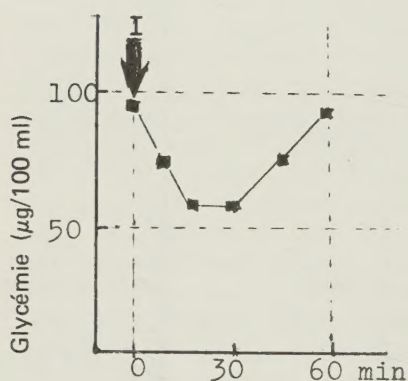
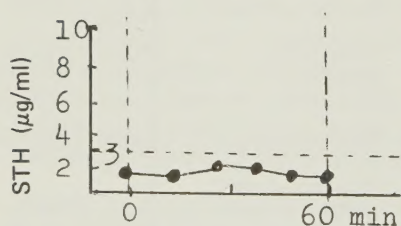


Fig. 1.- Mlle C.L.: hypoglycémie provoquée (insuline 0,05 u./kg IV = I) avec dosage de l'hormone de croissance (STH) en 1973.



II.- Monsieur H.B. 1923.

Malade d'origine suisse allémannique, d'une fratrie de 3 enfants, sans cas de nanisme familial connu, à part une grand-tante maternelle de petite taille; absence de consanguinité ou d'autre affection familiale. Naissance en 1923, 8 jours avant terme, avec un poids et une taille considérés comme normaux. Le retard

statur pondéral est constaté dès l'âge de 5 ans. A 14 ans, sur la base d'arguments cliniques, le diagnostic de probable hypopituitarisme est posé, et un traitement par des extraits hypophysaires de singe est tenté sans succès pendant quelques mois. Absence de puberté et pas de développement des caractères sexuels secondaires. La scolarité et le développement intellectuel sont normaux; une formation de comptable sera menée à terme et dès lors le malade travaillera comme programmeur. En 1954, il subit un traumatisme crânio-cérébral avec amaurose gauche résiduelle. Hospitalisation en 1957 où le diagnostic d'hypopituitarisme idiopathique avec hypogonadisme secondaire est posé sur des bases cliniques avec suspicion d'une discrète insuffisance thyroïdienne; il quitte l'hôpital avec un traitement de testostérone et d'extraits thyroïdiens. Le traitement substitutif amènera des signes de virilisation et sera arrêté spontanément après trois ans. De 1962 à 1975, le malade consultera à plusieurs reprises pour des troubles liés à son alcoolisme; les contrôles hormonaux montreront l'intégrité des fonctions thyroïdiennes et surrénaliennes; le dosage de l'hormone de croissance pendant hypoglycémie provoquée confirmera en 1967 l'insuffisance somatotrope. Nouvelle hospitalisation en 1975 où le bilan endocrinien confirmera le diagnostic; la fonction surrénalienne et corticotrope est normale ainsi que la fonction thyroïdienne; les hormones thyroïdiennes sont situées à la limite inférieure de la normale. Le malade quitte l'hôpital sans traitement substitutif.

Examen clinique: 1957: taille de 148 cm (- 4,5 d.s.), envergure 149 cm pour un poids de 40,7 kg; nanisme bien proportionné avec extrémités fines, visage poupin, peau ridée, nez court aplati à sa base, épicanthus bilatéral; rareté de la pilosité génitale et axillaire, absence de barbe. Aspect gynoïde avec discrète obésité tronculaire, ébauche de gynécomastie; aspect infantile des organes sexuels avec testicules mous de la taille d'un pois. Téguments fins, cassants, voix de haute tonalité.

1975: par rapport à 1957 on note les changements suivants: accroissement de la taille de 4 cm (152 cm = - 4 d.s., pour un poids de 42 kg), voix devenue grave et cassée; les organes génitaux externes restent infantiles et les testicules de la taille d'un pois.

Examens biologiques: les examens usuels, contrôlés à plusieurs reprises, sont dans les limites normales, y compris les glycémies à jeun, les électrolytes sanguins et urinaires, la calcémie, la phosphatémie, les phosphatases alcalines et la biologie hépatique. Minéralométrie osseuse (1975): 0,56 g/cm² (64 %). Pour les examens endocriniens se reporter au tableau I, p. 7; les dosages d'hormone de croissance sont rapportés dans les figures 2 et 3, p. 10 et 11.

Bilan radiologique osseux: Crâne: selle turcique normale, absence de calcification intracrânienne, discrète hypoplasie relative du massif facial et de la base du crâne par rapport à la calotte crânienne; hypoplasie des sinus frontaux. Vertèbres: tendance à la platyspondylie, liseré marginal visible, espaces intervertébraux augmentés, ostéoporose diffuse. Bassin: persistance des lignes épiphysaires qui sont condensées, ossification des noyaux. Os longs et mains: ossification normale des noyaux épiphysaires et des os du carpe, persistance des lignes épiphysaires, absence de dysgénésie ou de malformation. L'âge osseux est évalué à 15 $\frac{1}{2}$ ans.

1975: soudures des derniers noyaux épiphysaires, condensation et fermeture partielle des lignes épiphysaires. L'âge osseux est évalué à 17 $\frac{1}{2}$ ans. Aggravation des signes d'ostéoporose.

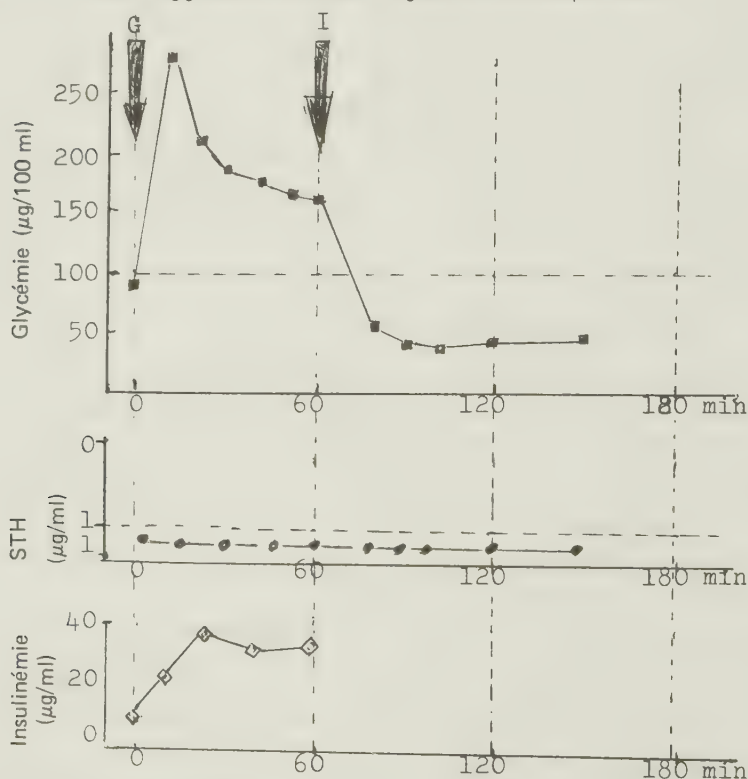


Fig. 2.- M. H.B. (1967): hyperglycémie provoquée (Glucose 0,5 g/kg I.V.) avec dosage de l'insulinémie; l'examen est poursuivi à la 60ème minute d'une hypoglycémie provoquée (Insuline 0,1 u./kg I.V. = I); dosage de l'hormone de croissance (STH) pendant toute la durée de l'examen. La STH est toujours restée inférieure à 1 microgramme/ml, limite inférieure de la méthode.

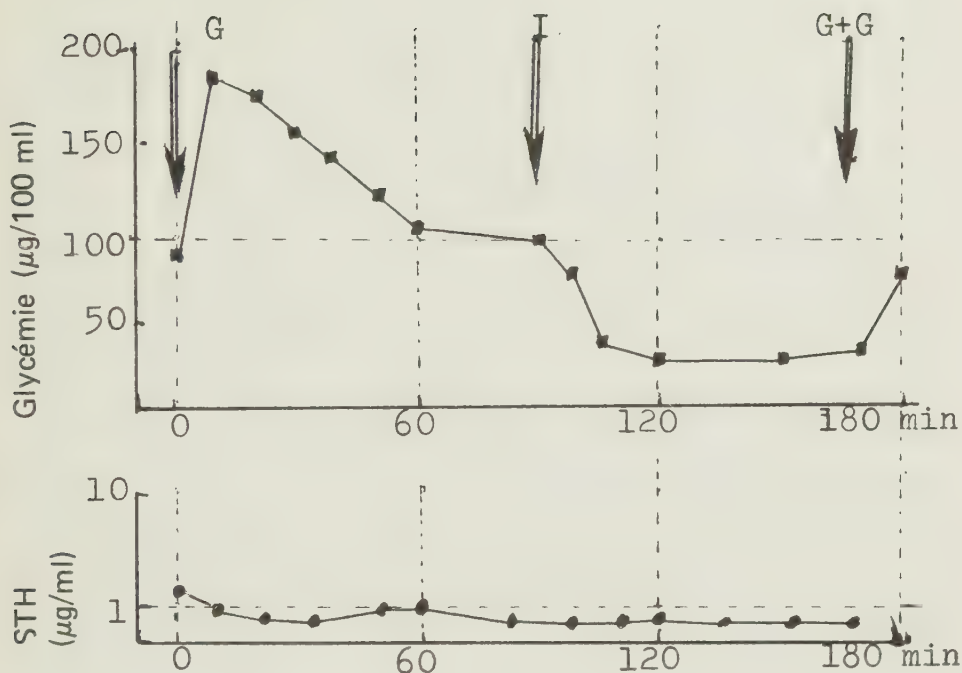


Fig. 3.- M. H.B. (1975): idem que pour la figure 2, sauf que l'insuline a été administrée à la 90ème minute et que la sévérité et la persistance de l'hypoglycémie a nécessité l'injection I.V. de glucose et de glucagon (G + G) à la 165ème minute.

DISCUSSION

1. - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Mlle C.L. et M. H.B. ont une taille nettement au-dessous de la moyenne (- 6,5 d.s. et - 4,5 d.s.) et répondent à la définition de nanisme; la plupart des auteurs admet la limite de 2,5 - 3 d.s. (17, 73). Une énumération des nombreuses causes de nanisme serait fastidieuse; un bref rappel en est donné dans le tableau II, p.13.

Les deux sujets présentés ont un nanisme harmonieux et une intelligence normale; les examens complémentaires n'ont pas mis en évidence de malformation ou de trouble du métabolisme; il n'y a pas d'affection viscérale susceptible de provoquer un nanisme. Le diagnostic différentiel se restreint aux nanismes d'origine hormonale et aux rares formes essentielles ou familiales sans malformation ou débilité associée. Les investigations endocriniennes permettent ici de préciser le diagnostic.

1.1 - Fonction somatotrope

Une insuffisance sécrétoire d'hormone de croissance débutant dans l'enfance provoque un nanisme harmonieux dont les caractéristiques cliniques permettent dans un certain nombre de cas de suspecter l'affection: déficit statural net, extrémités fines, discrète obésité tronculaire, visage poupin et ridé avec un nez aplati à sa racine, hypoplasie ou aplasie du sinus frontal et ouverture de l'angle basal du crâne. Ces signes cliniques sont inconsistants et peuvent partiellement se trouver dans d'autres affections. Les deux sujets présentés ont l'aspect morphologique classique des hypopituitarismes, (5, 21, 31, 34). Le dosage de l'hormone de croissance au cours d'une hypoglycémie provoquée ou d'une épreuve à l'arginine permet en général de poser le diagnostic d'insuffisance somatotrope (27, 35, 57, 58); l'interprétation des résultats peut être difficile dans certains cas (32, 34). Chez le patient H.B., l'hypoglycémie provoquée, effectuée à deux reprises dans de bonnes conditions (hypoglycémie franche et de longue durée, mesures de la STH effectuées au-delà de 120 minutes), n'a montré aucune élévation de l'hormone de croissance dont les va-

Tableau II.- Principales causes de nanisme

Nanismes liés à des désordres métaboliques dus soit :

- A des déficits enzymatiques congénitaux (inborn errors of metabolism): glycogénoses, mucoviscidose, ...
- A des causes viscérales précoces: cardiopathies, pneumopathies, néphropathies, hémopathies, infections chroniques, affections digestives ou hépato-biliaires, neuropathies dont les malformations spinales et les encéphalopathies chroniques congénitales ou acquises (embryopathies, hydrocéphalie, traumatisme, ischémie péri- ou néo-natale).

Causes osseuses: - Chondrodystrophies et dysostoses multiples
 - Mucopolysaccharidoses
 - Rachitismes vitamino-sensibles ou résistants

Causes génétiques:

- Anomalies autosomiques: mongolisme, ...
- Anomalie des chromosomes sexuels: syndrome de Turner

Causes carencielles:

- Carence nutritionnelle globale (marasme) ou protidique (Kwashiorkor).
- Carence en vitamines ou oligo-éléments.
- Nanisme par carence affective.

Causes endocriniennes:

- Insuffisances hypophysaires (à distinguer des pseudo-hypopituitarismes avec insuffisance en somatomédines).
- Hypothyroïdies.
- Hypercorticismes spontanés ou thérapeutiques.
- (Pubertés précoces).

Nanismes essentiels:

- A début intra-utérin
- A début post-natal

Nanismes héréditaires sans troubles endocriniens décelables, et avec un développement harmonieux:

- Petite taille familiale
- D'origine raciale: pygmées.

leurs se situent à la limite inférieure de la sensibilité du dosage; bien que dans un petit nombre de cas il existe une discrétance entre l'épreuve à l'insuline et à l'arginine, le diagnostic d'hypopituitarisme peut ici être posé avec une très grande probabilité. Chez C.L., du fait d'un état clinique précaire, l'épreuve à l'insuline n'a été effectuée qu'à une reprise (demi-dose d'insuline) avec une hypoglycémie modérée et dosages de STH jusqu'à la 60ème minute; les valeurs de l'hormone de croissance sont restées nettement au-dessous de 3 microg/ml, ce qui est considéré comme pathologique; le traitement substitutif thyroïdien était conduit depuis plus de 6 mois. Sur cette base il n'existe qu'une présomption d'insuffisance somatotrope; la clinique et les particularités de la radiologie osseuse (voir plus loin) permettent cependant de conclure à un hypopituitarisme.

Les hypopituitarismes peuvent être distingués en hypopituitarismes de cause connue et hypopituitarismes idiopathiques. Les premiers sont secondaires à des processus tumoraux sellaires ou suprasellaires (crâniopharyngiome, méningiome) ou des lésions inflammatoires de la base (tuberculose méningée). Un champ visuel normal, l'absence d'élargissement de la selle turcique ou de calcification intra-crânienne permettent d'exclure ces différentes pathologies chez nos deux malades. Les hypopituitarismes de pathogénie inconnue peuvent se distinguer en sporadiques et en héréditaires à transmission autosomale dominante (7, 53) ou récessive (37, 55). L'absence de cas familiaux connus nous fait classer nos deux sujets parmi les nanismes hypophysaires idiopathiques dont les caractéristiques ont été décrites dans plusieurs séries pédiatriques importantes (5, 21, 30). Ce type de nanisme représente un groupe inhomogène, si l'on considère ses expressions cliniques variables; quelques points méritent d'être relevés:

- Age d'apparition variable du retard de croissance (des premiers mois de la vie jusqu'au-delà de 10 ans). Plus la maladie est précoce et intense, plus le déficit statural définitif sera grand.

- Association possible de l'insuffisance somatotrope avec une insuffisance en gonadotrophines (plus de la moitié des cas), une insuffisance thyroéotrope ou corticotrope (environ un tiers des cas).

- Les hyposomatotrophismes isolés représentent à peu près le tiers des cas; ils peuvent avoir une puberté, en général retardée, qui détermine l'achèvement de la maturation osseuse; les sujets féminins peuvent avoir une lactation et une grossesse normales.

- L'âge osseux est en général équivalent à l'âge statural dans l'enfance; il peut être discrètement retardé en cas d'insuffisance thyroéotrope associée.

Les mécanismes étiopathogéniques des nanismes hypophysaires idiopathiques ne sont pas connus; le caractère inhomogène de l'affection plaide en faveur de pathologies multiples (1, 21, 73). En cas de panhypopituitarisme, les faits ou constatations suivantes permettent de mieux cerner le problème:

- Dans la série de Job et collaborateurs (30), on trouve parmi les panhypopituitarismes sévères une proportion d'environ 50 % de difficultés obstétricales ou de troubles néonataux (accouchement par le siège, forceps, détresse respiratoire, etc); cette relation n'est pas rapportée dans les autres séries.
- Pour plusieurs auteurs (18, 24, 46), l'augmentation de la stimuline hypophysaire spécifique sous l'effet de la libérine hypothalamique ou son équivalent (tests à TRH, LH-RH, lysine-vasopressine ou pyrogène) chez environ les deux tiers des panhypopituitarismes idiopathiques, serait un argument suffisant pour situer le trouble primaire dans ces cas au niveau de l'hypothalamus; vu l'interprétation difficile de ces tests et en l'absence d'un test de stimulation spécifique (STH-RH) et fiable de l'hormone de croissance, cette interprétation peut être mise en doute.
- Dans un petit nombre de cas de panhypopituitarisme (en général associés à une atteinte du système nerveux central) on a trouvé à la vérification anatomo-pathologique, au niveau hypophysaire ou hypothalamique, diverses lésions ischémiques, inflammatoires, néoplasiques ou secondaires à des malformations congénitales (47, 54, 62, 68). Dans les autres cas qui représentent la grande majorité, on n'a pas trouvé de lésions macroscopiques ou histologiques, sauf une seule description de diminution des éosinophiles hypophysaires (26). A notre connaissance, le seul cas décrit avec étude ultrastructurale, un nain âgé présentant une insuffisance somatotrope isolée héréditaire (56), n'avait aucune lésion décelable ni au niveau hypophysaire, ni hypothalamique; les organelles cellulaires et les vésicules sécrétoires étaient normalement présentes aux deux niveaux.

Ces différents faits plaident en faveur d'un trouble de la régulation ou une altération de la capacité sécrétoire en stimulines hypophysaires ou libérines hypothalamiques, le niveau hypothalamique étant plus probable (44).

1.2 - Fonction thyroïdienne et thyroïdienne

Les hypothyroïdies non traitées peuvent provoquer des retards de croissance importants. L'hyperthyroïdie congénitale provoque un crétinisme, un important retard de la croissance et de la maturation osseuse avec dysgénésies (fragmentations) épiphysaires.

Après la naissance, l'importance du retard de croissance et de l'atteinte osseuse dépendra de la précocité et de la sévérité de la carence en hormones thyroïdiennes. Les formes primaires, plus sévères, s'accompagnent fréquemment de dysgénésies épiphysaires et d'un retard de l'âge osseux plus important que celui de l'âge statural; les formes plus tardives ou moins sévères peuvent se manifester uniquement par un retard de croissance simulant un hypopituitarisme; dans les hypothyroïdies, la sécrétion d'hormone de croissance peut être fortement diminuée (29, 36), ce qui peut induire en erreur. Les hypothyroïdies secondaires (déficiency en hormone thyroïdienne) sont fréquentes dans les hypopituitarismes; les rares formes isolées sont d'un diagnostic difficile et seul un traitement d'épreuve aux hormones thyroïdiennes permettra d'exclure une insuffisance somatotrope associée (33). Dans les hypothyroïdies secondaires, en plus des signes cliniques habituels (ralentissement psycho-moteur, frilosité, signes cutanés) qui sont inconstants, les dysgénésies épiphysaires sont rares, l'âge osseux peut être discrètement retardé ou égal à l'âge statural; le diagnostic se posera donc surtout sur le dosage des hormones thyroïdiennes et de l'hormone thyroïdienne.

Chez H.B., il n'y a pas de signe évident d'hypothyroïdie; la captation d' ^{131}I et le dosage de l'hormone thyroïdienne sérique sont normaux; les dosages de T 3 et de T 4 montrent des valeurs situées à la limite inférieure de la normale; il n'y a pas d'argument suffisant en faveur d'une hypothyroïdie. Les valeurs basses d'hormones thyroïdiennes sériques peuvent faire suspecter un ralentissement de leur métabolisme ou une hypothyroïdie latente (49, 52). Chez C.L., on note dès l'âge de 69 ans l'apparition de signes cliniques d'hypothyroïdie qui est confirmée par le dosage de T 3 et de T 4; l'absence de dysgénésie épiphysaire et de signes cliniques antérieurs, son intelligence et sa vivacité habituelle permettent de situer très tardivement la survenue de l'insuffisance thyroïdienne. L'unique dosage de la thyroïdostimuline sérique situé dans les valeurs supérieures de la normale est d'une interprétation difficile: s'agit-il d'une insuffisance primaire toujours possible? Ou faut-il considérer ce résultat comme aberrant dans le contexte et qu'il s'agisse en fait d'une insuffisance secondaire?

1.3 - Fonction surrénalienne et corticotrope

L'insuffisance surrénalienne expérimentale n'entraîne pas de retard de la croissance si la survie peut être maintenue par un régime riche en sel et en hydrate de carbone. La sécrétion ou l'administration excessive de glucocorticoïdes inhibe la crois-

sance et la maturation osseuse (3, 64, 67, 72). Il n'y a aucun argument clinique ou biologique en faveur d'un hypercorticisme chez nos deux malades. H.B. a une fonction surrénalienne et corticotrope normale. C.L. présente dès l'âge de 71 ans une insuffisance corticotrope qui peut être affirmée sur la base d'un test à la métyrapone pathologique, d'une hyponatrémie et de stéroïdes urinaires de 24 h. situés à la limite inférieure de la normale. L'asthénie et la déshydratation ne sont apparues que peu avant son hospitalisation, alors que la malade recevait depuis deux ans un traitement substitutif thyroïdien; l'existence d'une insuffisance surrénalienne antérieure est peu probable.

1.4 - Fonction gonadique et gonadotrope

Les androgènes et les oestrogènes sont en grande partie responsables de la poussée de croissance à la puberté (17, 64, 74). Un traitement androgénique ou oestrogénique dans l'enfance, ou une puberté précoce, provoque une avance de la maturation osseuse et la soudure prématurée des lignes épiphysaires; il peut alors y avoir un déficit statural définitif. En cas d'hypogonadisme se confirmant par l'absence de puberté, la maturation osseuse reste incomplète et les lignes épiphysaires ouvertes; la croissance se poursuit au rythme prépubertaire souvent au-delà de l'âge habituel; les sujets adultes peuvent avoir une taille normale ou augmentée, réalisant le tableau de l'ennuchoïdisme. On distingue les hypogonadismes primaires avec valeurs de gonadotrophines urinaires et sériques élevées dus à une atteinte de la gonade et les hypogonadismes secondaires à une dysfonction hypothalamo-hypophysaire avec gonadotrophines basses. Une condition particulière parmi les hypogonadismes primaires est représentée par les anomalies du chromosome sexuel (syndrome de Turner): les sujets sont de petite taille, les caractères sexuels secondaires sont peu développés, la sécrétion d'hormones sexuelles diminuée de manière variable; ils présentent en général des anomalies congénitales qui permettent d'en faire le diagnostic; la sécrétion d'hormone de croissance est normale dans ce type d'anomalie génétique (59). Les hypogonadismes secondaires peuvent être isolés et présenteront le tableau d'un ennouchoïdisme fréquemment associé à des troubles olfactifs (syndrome de Kallmann) ou présenter un hypopituitarisme.

Les sujets présentés ont les caractéristiques des hypogonadismes: absence de puberté et de développement des caractères sexuels secondaires, maturation incomplète du squelette et chez H.B., atrophie gonadique. Les taux bas d'hormone lutéotrope (LH) et folliculotrope (FSH) permettent de poser le diagnostic d'insuffisance en hormones gonadotropes dans le cadre d'un hypopituitarisme (51).

En résumé, Mlle C.L. présente un nanisme hypopituitaire idiopathique avec insuffisance gonadotrope, apparition tardive à 60 ans d'une insuffisance thyroïdienne primaire ou secondaire et à 71 ans d'une insuffisance corticotrope. M. H.B. présente un nanisme moins prononcé de même type avec insuffisance somatotrope et gonadotrope.

2. - PARTICULARITES DE LA RADIOLOGIE OSSEUSE

Le squelette de nos deux sujets présente les particularités suivantes :

- Une petite taille de tous ses éléments, proportionnés entre eux, avec une corticale mince, une trame osseuse trop bien visible.
- Un crâne dont la base et le massif facial sont relativement petits par rapport à la calotte, avec un angle basal ouvert, des sinus frontaux aplasiques chez C.L., hypoplasiques chez H.B.; la selle turque est normale, nettement porotique chez C.L.; il n'y a pas de calcification intracérébrale.
- Les vertèbres ont une tendance à la platyspondylie avec liseré marginal visible et espace intervertébral relativement augmenté.
- Les os longs ont une diaphyse grêle, une épiphyse relativement soufflée surtout aux extrémités; les lignes épiphysaires sont ouvertes et irrégulières avec un aspect crénelé, partiellement condensées ou calcifiées selon les endroits; les métaphyses montrent une ossification irrégulière particulièrement chez C.L. où on note des densités inhomogènes et des pseudo-lignes Looser au niveau des tibias, des fémurs et du bassin. A ce dernier niveau les lésions sont similaires à celles des os longs.
- L'âge osseux de C.L. est évalué à 13 $\frac{1}{2}$ -14 ans; celui de H.B. à 15 $\frac{1}{2}$ ans en 1957 et à 17 $\frac{1}{2}$ ans en 1975, soit à l'âge de 52 ans (22).

Ces lésions osseuses sont décrites classiquement dans les nanismes hypophysaires (13, 15, 42). On les trouve également dans les rares cas décrits de nanismes hypopituitaires idiopathiques parvenant à un âge avancé et présentant une évolution spontanée: un sujet de 61 ans, décrit par Schaafhausen en 1861 (19), une naine de 61 ans par Faurbye en 1946 (14), un nain de 67 ans par Hawley en 1963 (25), et un autre de 77 ans décrit par Caplan et Martin en 1967 (8). Leur squelette montre un retard de maturation important avec lignes épiphysaires ouvertes (âge osseux de 12 ans pour le sujet de Hawley, de 17 ans pour celui de Caplan et celui de Faurbye) et une ostéoporose importante. Les nains de Hawley et de Caplan présentent une grande similitude d'évolution avec C.L.: les deux présentent une insuffisance somatotrope et gonadotrope

idiopathique, ont un développement intellectuel normal avec une bonne insertion sociale et professionnelle; ils ne présentent pas de problème médical particulier jusqu'à leur hospitalisation à l'âge respectivement de 67 et 77 ans, motivée par l'apparition en quelques mois d'une insuffisance thyroïdienne et surrénalienne qui répondent favorablement au traitement substitutif. H.B. présente jusqu'à présent une évolution similaire et il est possible qu'il présente aussi tardivement une insuffisance surrénalienne et thyroïdienne. Avant de discuter plus avant ces lésions osseuses, un bref rappel des facteurs influençant la croissance et la maturation osseuse nous semble utile.

3. - REVUE DES FACTEURS INFLUENÇANT LA CROISSANCE ET LA MATURATION OSSEUSE

La croissance de l'os est intimement liée à sa maturation et ne peut en être dissociée. Cette dernière se définit comme la transformation du mésenchyme embryonnaire en tissu conjonctif calcifié (= os) par dépôt de sels minéraux. Du fait que cette transformation survient à un âge variable et de manière différente selon l'os concerné, le degré de maturité du squelette permet de lui attribuer un âge osseux correspondant dès la 9ème semaine de la vie intra-utérine jusqu'à l'âge adulte. On distingue deux types d'ossification: l'ossification membraneuse par transformation directe du tissu conjonctif en os et l'ossification enchondrale où ce processus passe par un stade cartilagineux. Dans ce dernier cas, le tissu conjonctif se différencie en cartilage de conjugaison au niveau duquel s'effectuera la croissance et le dépôt de sels minéraux; histologiquement on y distingue:

- La plaque épiphysaire
- La zone quiescente germinative
- La zone sériée ou proliférative
- La zone de dégénérescence, transition entre le cartilage et l'os formé, contenant des ostéoblastes.

La transformation de l'épiphyse des os longs en os adulte, qui est tardive et variable selon l'os étudié, revêt pour le pédiatre un intérêt particulier: la date d'apparition des points épiphysaires et la suture des lignes épiphysaires permet de calculer l'âge osseux des sujets (22, 66, 70). La maturation et la croissance sont achevées lors de la fermeture et de l'ossification des derniers cartilages de conjugaison.

Le gain de taille par unité de temps (centimètres par an ou trimestre) permet en clinique d'apprécier la vitesse de croissance; la taille est comparée à celle d'une population standard et, selon le sexe et l'âge, est définie en percentile ou déviation standard (37, 70). La vitesse de croissance est variable chez le sujet normal: rapide dans l'enfance, elle fléchit avant la période prépubertaire, s'accélère pendant la puberté, puis se ralentit progressivement pour s'arrêter à l'achèvement de la maturation

osseuse. L'os tout au cours de la vie est soumis à un turn-over constant; l'équilibre entre la destruction et la reconstruction dépend de cellules spécialisées, les ostéoclastes et les ostéoblastes (résorption osseuse modelante). En cas de minéralisation défectueuse, il se forme du tissu ostéoïde; en cas de résorption excessive du tissu fibreux.

La régulation de la croissance, de la maturation et du turn-over osseux est conduite par des facteurs nutritionnels et hormonaux (63, 64, 73).

3.1 - Influence des facteurs nutritionnels

Les facteurs nutritionnels jouent un rôle important dans la croissance. La carence alimentaire et spécialement la carence protéidique, produisent un arrêt de la croissance par deux mécanismes: un manque des éléments énergétiques et des acides aminés indispensables, et la production d'un facteur inhibant les somatomédines (10, 71). Les maladies digestives s'accompagnant de malabsorption provoquent un arrêt de la croissance par les mêmes mécanismes. La présence de vitamines et d'oligo-éléments est également nécessaire.

Parmi les vitamines, la vitamine D est indispensable à la minéralisation de l'os; elle accélère le turn-over osseux en activant les ostéoblastes et favorise ainsi le dépôt du minéral osseux tout en augmentant l'absorption intestinale de calcium. Les rachitismes amènent une minéralisation défectueuse du squelette dans les zones de croissance avec production de tissu ostéoïde; il s'ensuit des déformations du squelette aux endroits soumis aux pressions, un élargissement des épiphyses et des fractures pathologiques en bois-vert. Chez l'adulte l'ostéomalacie se caractérise par une déminéralisation du squelette et histologiquement par la présence de petites zones de tissu ostéoïde. Un surdosage chronique en vitamine D provoque une hypercalcémie, une calcification des tissus mous et au niveau des os longs une augmentation de la densité des métaphyses avec diminution de celle des diaphyses.

3.2 - Influence des hormones anabolisantes

Selon leur action principale, les hormones peuvent être distinguées en anabolisantes ou catabolisantes (50). Les premières favorisent l'incorporation cellulaire des glucides, lipides et acides aminés, augmentant les réserves de glycogène, de graisse et la synthèse de protéines, de DNA et RNA; finalement elles favorisent l'activité mitotique; leur action s'accompagne en général d'une diminution intra-cellulaire de l'activité de la cAMP

(Adénosine-Mono-Phosphate cyclique) et une augmentation de la cGMP (Guanosine-Mono-Phosphate cyclique). Leur effet s'exerce par interaction avec des récepteurs spécifiques en présence variable selon les tissus et en général situés sur la membrane cellulaire; l'activation du récepteur produit une augmentation de la perméabilité membranaire au glucose et aux acides aminés par des mécanismes de transport actifs et passifs, et déclenche une réaction enzymatique en chaîne activant finalement par l'intermédiaire du RNA, DNA et RNAM, les mécanismes anaboliques et mitotiques en prélevant l'énergie nécessaire au niveau des nucléotides phosphorylés.

Dans ce groupe d'hormones, l'insuline, les somatomédines, l'hormone de croissance, les oestrogènes, les androgènes et la dalcitonine influencent la croissance ou le métabolisme osseux.

Insuline :

Elle a un rôle de premier plan dans tous les mécanismes anaboliques comme le montre in vitro son action sur la plupart des cultures de tissu (61). Bien qu'elle n'ait pas de rôle spécifique au niveau osseux, sa carence amène un ralentissement de la croissance.

Hormone de croissance (STH) et somatomédines (SM) :

En plus de son effet anabolique sur tous les tissus métaboliquement actifs, l'hormone de croissance a un rôle spécifique au niveau de l'os. Elle favorise la prolifération et l'hypertrophie des cellules sériées du cartilage; expérimentalement l'incorporation du soufre, de la glycine et de la proline marqués est augmentée au niveau des cartilages de conjugaison avec production de mucopolysaccharides et d'acides desoxyribonucléiques; elle favorise aussi l'ossification membraneuse et l'accroissement de l'os sous-périosté. Son rôle est de stimuler la formation de substrat collagénique osseux au niveau des cartilages épiphysaires et du périoste, commandant ainsi la croissance du squelette (11, 16).

L'action de l'hormone de croissance n'est pas directe, mais dépend des somatomédines dont elle stimule la production (9, 60). La preuve en est fournie dans un type de nanisme rare présentant une déficience en somatomédines et une sécrétion normale ou augmentée d'hormone de croissance: les nains de Laron ou pseudo-hypopituitarisme (40, 48). En l'absence des somatomédines, la STH n'a qu'un rôle anabolique discret, sans action sur la croissance. Globalement la concentration sérique des somatomédines est mesurée par le facteur de sulfation (9). Récemment purifiées, les somatomédines peuvent se distinguer en A, B, C et NSILAs (Non suppressive insulin like activity of serum) (20, 23); au niveau

du cartilage les somatomédines favorisent in vitro la pénétration du glucose et des acides aminés dans les cellules, augmentent l'incorporation de soufre, de proline, de glycine et d'acides nucléiques marqués, et accroissent la production de mucopolysaccharides, d'acides ribo- et désoxyribonucléiques; la somatomédine B y augmente nettement l'activité mitotique, action faiblement représentée chez les autres SM.

Hormones sexuelles

Les hormones de type progestatif n'ont aucune action sur les tissus osseux. Les androgènes ont une action anabolique générale et un rôle important dans la croissance et la maturation de l'os. Les oestrogènes ont un rôle similaire bien que leur effet anabolique soit moins intense.

Les androgènes provoquent une accélération de la croissance par un effet anabolisant direct sur l'os en provoquant la multiplication des cellules sériées du cartilage de conjugaison et en augmentant leur activité métabolique. Indirectement ils provoquent une augmentation de la sécrétion d'hormone de croissance (28, 43) qui partiellement est à l'origine de l'accélération de la croissance dans la période pré-pubertaire. A mesure que les valeurs d'hormones sexuelles augmentent il se produit progressivement une dégénérescence des chondrocytes avec ossification des cartilages de conjugaison et fermeture des lignes épiphysaires. Chez l'enfant, un traitement à fortes doses d'androgène accélère la maturation de l'os; en cas d'hypopituitarisme, ce traitement peut provoquer accélération variable de la croissance linéaire (74); son efficacité dépend probablement de la présence en faible quantité d'hormone de croissance ou de somatomédines. Dans le traitement des retards de croissance, on préfère actuellement utiliser les anabolisants de synthèse qui ont moins d'effets virilants.

Chez l'adulte, un taux bas d'hormones sexuelles favorise l'ostéoporose, fréquemment trouvée en cas d'hypogonadisme et après la ménopause.

La calcitonine

La calcitonine influence le turn-over osseux par une action ostéoplastique: elle stimule l'activité des ostéoblastes, diminue celle des ostéoclastes, favorise l'accrétion et la minéralisation de l'os. Elle n'a pas de rôle connu sur la croissance ou la maturation osseuse.

3.3 - Influence des hormones catabolisantes

Les hormones catabolisantes se manifestent par une action

glycogénolytique et lipolytique par "combustion biologique" des réserves tissulaires et stockage d'énergie au niveau des nucléotides phosphorées; au niveau cellulaire on constate en général une augmentation du cAMP et une baisse du cGMP; elles agissent sur les récepteurs qui se situent le plus souvent dans le cytoplasme ou le noyau cellulaire. A dose physiologique leur action est nécessaire dans la croissance en fournissant le substrat énergétique aux mécanismes anaboliques; à dose excessive elles peuvent le ralentir par hypercatabolisme. Dans ce groupe, les hormones thyroïdiennes, les glucocorticoïdes et la parathormone jouent un rôle dans le métabolisme osseux.

Hormones thyroïdiennes

La thyroxine ou la tri-iodo-thyronine sont indispensables à la croissance et à la maturation osseuse. Elles provoquent la multiplication et la maturation des chondrocytes dans les zones actives. En cas d'hypothyroïdie congénitale il se produit une atrophie et une dégénérescence du cartilage épiphysaire avec retard d'ossification et dysgénésies; les os membraneux sont également atteints et restent cartilagineux. Après la naissance, l'hypothyroïdie entraîne une altération de la structure cartilagineuse avec hypoplasie des chondrocytes provoquant un arrêt de la croissance et de la maturation osseuse. L'excès d'hormones thyroïdiennes provoque une ostéolyse et un remaniement anarchique de la structure de l'os; dans ce cas, en cours de croissance, la maturation osseuse peut être en avance si l'hyperthyroïdie ou l'excès thérapeutique sont de longue durée. Les études faites chez des enfants présentant un panhypopituitarisme, montrent que les hormones thyroïdiennes agissent comme le stimulant primaire de la maturation osseuse et que leur carence inhibe l'effet de l'hormone STH sur la croissance linéaire (72).

Hormones glucocorticoïdes

Le cortisol, à dose physiologique, n'a pas d'action spécifique sur l'os en croissance; à forte dose il peut cependant l'inhiber (3). En cas d'hypercorticisme (iatrogène ou maladie de Cushing) les glucocorticoïdes entraînent une inhibition des cellules cartilagineuses sériées et hypertrophiques, et un amincissement du cartilage de conjugaison; il en résulte une inhibition de la croissance et de la minéralisation de l'os. A dose excessive, le cortisol et ses dérivés ont donc une action antagoniste à celle de l'hormone de croissance: chez les enfants avec insuffisance somatotrope isolée, la cortisone administrée seule ralentit encore la croissance linéaire, son adjonction au traitement par l'hormone de croissance en diminue l'efficacité (67).

Chez l'adulte, l'excès de glucocorticoïdes entraîne une ostéoporose et un retard du cal osseux en cas de fracture; il provoque un blocage de l'anabolisme et favorise l'ostéolyse de l'os.

La parathormone

La parathormone joue un rôle capital dans l'équilibre phospho-calcique et la résorption osseuse modelante. Elle stimule l'activité ostéoclastique et entraîne une résorption de l'os. Dans les hyperparathyroïdies, le tissu osseux est progressivement transformé en tissu fibreux par dépolymérisation de la substance fondamentale et dégradation du collagène. Par contre elle n'intervient pas directement dans la croissance et la maturation de l'os. Les hypoparathyroïdies et les hyperparathyroïdies ne modifient pas la croissance linéaire chez l'enfant, mais altèrent le métabolisme phospho-calcique et remanient le tissu osseux formé.

4. - DISCUSSION DE LA PATHOLOGIE OSSEUSE DE NOS DEUX SUJETS

L'insuffisance somatotrope rend compte de la petite taille et de l'amaigrissement des corticales des pièces du squelette, de l'aspect gracile des diaphyses et soufflé des épiphyses des os longs de nos deux sujets. A ce niveau, les troubles de maturation sous forme de lignes épiphysaires ouvertes, irrégulières, crénelées, troubles également présents au niveau du bassin et des vertèbres, nécessitent la déficience simultanée en somatomédines et en hormones sexuelles; ces lésions sont classiquement décrites dans les hypopituitarismes avec hypogonadisme et avant leur puberté (15, 42, 73). Les sujets avec déficience isolée en hormone de croissance peuvent achever bien qu'avec du retard une maturation osseuse normale (21, 56). En cas d'ennuchoïdisme, les lignes épiphysaires restent ouvertes, mais ne présentent pas les irrégularités d'ossification épiphysaire et diaphysaires qui sont évidentes chez H.B. et surtout C.L. Une hypothyroïdie congénitale ou précoce se manifesterait par des dysgénésies épiphysaires absentes ici; une hypothyroïdie secondaire pourrait être impliquée dans cette maturation irrégulière, mais elle a pu être exclue sur des arguments cliniques et biologiques.

Dans le cas de H.B., le traitement, reçu pendant 3 ans, de testostérone et d'extraits thyroïdiens a probablement modifié son évolution spontanée; entre 1957 et 1967, son âge osseux a été avancé de deux ans et les lignes épiphysaires ce sont partiellement fermées. En l'absence d'une hypothyroïdie démontrée, l'androgène a probablement joué le rôle le plus important en favorisant la maturation du squelette.

Les sujets n'ayant pas achevé leur maturation osseuse sont susceptibles d'un accroissement de la taille au-delà de l'âge habituel. Les cas décrits de gigantisme avec insuffisance somatotrope et gonadotrope (2, 75), sont dus probablement à une déficience incomplète en hormone de croissance. La taille de H.B. s'est accru de 4 cm entre 1957 et 1975; ceci peut être dû partiellement au traitement par la testostérone dont l'effet favorable fréquent est connu chez les enfants hypopituitaires (74).

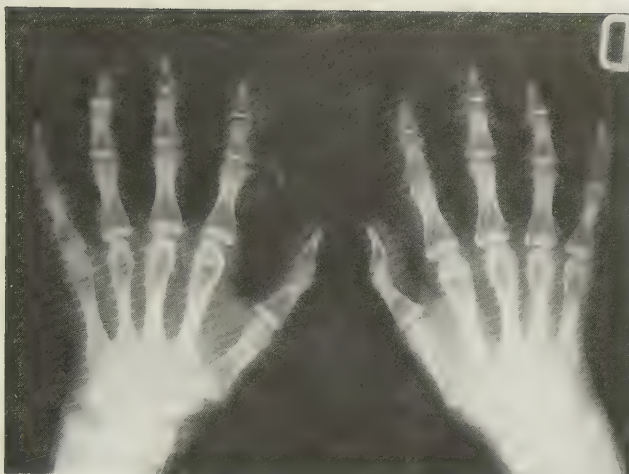
L'ostéoporose radiologique avec trame osseuse trop bien vi-

sible et confirmée par la minéralométrie, peut être attribuée à l'hypogonadisme. La densité osseuse est normale dans les cas d'hyposomatotrophisme isolé (56, 73). Chez C.L. la présence de lésions au niveau des diaphyses et du bassin, évoquant des lignes de Looser, peut être due aux troubles de la maturation osseuse; un certain degré d'ostéomalacie est cependant possible (le dosage de la vitamine D sérique n'a pas été effectué).

C.L. et H.B. présentent donc, à un âge avancé, les lésions osseuses typiques d'une insuffisance somatotrope et gonadotrope non traitée.

CONCLUSION

L'étude de deux nains de 71 et 54 ans présentant un hypopituitarisme idiopathique avec insuffisance somatotrope et gonadotrope, nous a permis de discuter le rôle des hormones dans la croissance et la maturation du squelette. Les lésions osseuses qu'ils présentent sont caractéristiques d'une insuffisance combinée en hormone de croissance et hormones sexuelles. Ce type de nanisme ne présente pas de problème médical particulier jusqu'à un âge avancé, sauf la possible apparition parfois très tardive, d'une insuffisance thyroïdienne et surrénalienne. Les mécanismes étiopathogéniques de l'affection ne sont pas connus.



Mademoiselle C.L.- Radiographie des mains 1973.

(L'âge osseux est de 14 ans $\frac{1}{2}$. A noter les lignes épiphysaires ouvertes et irrégulières, l'absence de sesamoïde des pouces, l'ossification des os du poignet).



Monsieur H.B.- Radiographie de la main droite 1963.

(Age osseux de 17 ans $\frac{1}{2}$. Par rapport à 1957, on note une condensation des lignes épiphysaires. Une radiographie de la main gauche faite en 1975 est tout à fait superposable à celle de 1963).



Monsieur H.B.- Radiographie de la main droite 1957.

(Age osseux de 15 ans $\frac{1}{2}$. A noter les lignes épiphysaires ouvertes et irrégulières, l'ossification normale des os du poignet).

BIBLIOGRAPHIE

1. BAILEY J.D., BAIN H.W., THOMPSON M.M., GAGLIARDIMO J.J., MARTIN J.W.: Etiological factors in hypopituitary dwarfism. *Pediat. Res.* 1 : 300, 1967.
2. BAUMANN G., CAIN J.P., DINGMAN J.F.: Gigantism with hypopituitarism. A reevaluation.- *Amer.J. Med.* 53 : 805-810, 1972.
3. BLODGETT F.M., BURGIN L., IEZZONI D., GRIBBETZ D., TALBOT N.B.: Effects of prolonged cortisone therapy on statural growth, skeletal maturation and metabolic status of children. - *New Engl. J. Med.* 254 : 636, 1956.
4. BORTH R., LINDER A., RIONDEL A.: Urinary excretion of 17-hydroxy-corticosteroids and 17-ketosteroids in healthy subjects, in relation to sex, age, body weight and height. - *Endocrinol.* 25 : 33-44, 1957.
5. BRASEL J.A., WRIGHT J.C., WILKINS L., BLIZZARD R.M.: An evaluation of seventy-five patients with hypopituitarism beginning in childhood. - *Amer. J. Med.* 38 : 484-498, 1965.
6. BURR L.M., SIZONENKO P.C., KAPLAN S.L., GRUMBACH M.M.: Hormonal changes in puberty. I. Correlation of serum luteinizing hormone and follicle stimulating hormone with stages of puberty, testicular size and bone age in normal boys. - *Pediat. Res.* 4: 25-36, 1970.
7. BUTENANDT O., KNORR D.: Originalien familiäre hypopituitarismus. - *Mschr. Kinderheilk.* 118 : 470-473, 1970.
8. CAPLAN H.L., MARTIN F.I.R.: Oldest pituitary dwarf? - *Brit. Med. J.* 3 :842, 1967.
9. DAUGHADAY W.H. : Sulfation factor regulation of skeletal growth. A stable mechanism dependant on intermittent growth hormone secretion. - *Amer. J. Med.* 50 : 277-280, 1971.
10. DUAGHADAY W.H. : Somatomedin levels in human beings. - *Advances in metabolism disorders* 8 : 159-170, 1975.
11. DAUGHADAY W.H., KIPNIS D.M.: Growth promoting and anti-insulin action of somatotropin. - *Recent Progr. in Horm Res.* 22: 49-99, 1966.
12. DONATH A., INDERMUHLE P., BAUD R.: Minéralométrie osseuse, mesurée par l'absorption des photons d'une source d'¹²⁵I.

- Radiol. Clin. Biol. 43 : 393-400, 1974.

13. EDEIKEN J., HODES P.J. : Roetgen diagnosis of disease of Bone. IInd ed. 1973. - Robbins L.L. éd. Williams and Wilkins Company, Baltimore.
14. FAURBYE A. : A sixty-one years old dwarfed woman. - Acta Psychiat. Scand. 21 : 245, 1946.
15. FAURE C., BOCHU M. : Os et articulation... p. 260 de : Radiologie tome III. Collection Médico-chirurgicale, Ed. Flammarion 1976.
16. FERNANDEZ A., ZACHMANN M., PRADER A., ILLIG R.: Isolated growth hormone deficiency in prepuberal children. Influence of human growth hormone on longitudinal growth, adipose tissue, bone mass and bone maturation. Helv. Paediatr. Acta 6 : 566-576, 1970.
17. FERRIER P.E.: Précis de pédiatrie. - Ed. Payot (Lausanne) 1974.
18. FOLEY T.P. Jr, OWINGS J., HAYFORD J.T., BLIZZARD R.M.: Serum thyrotropin responses to synthetic thyrotropin-releasing hormone in normal children and hypopituitary patients. A new test to distinguish primary releasing hormone deficiency from pituitary hormone deficiency. - J. Clin. Investig. 51 : 431-437, 1972.
19. FRIEDGODD H.G.: (nain de 61 ans hypopituitaire décrit par Schaafhausen en 1861) - Oxford Medecine, vol. III, Oxford, New-York, p. 163, 1946.
20. FROESCH E.R., SCHLUMPF U., HEIMANN R., EIGENMANN E., ZAPF J.: NSILA-S, physiologic and pharmacologic significance as an insulin-like hormone and as a growth-promoting hormone. - Advances in Metabolic diseases 8 : 237-245, 1975.
21. GOODMAN H.G., GRUMBACH M.N., KAPLAN S.L.: Growth and growth hormone. II. Comparison of isolated growth-hormone deficiency and multiple pituitary-hormone deficiency in 35 patients with idiopathic hypopituitary dwarfism. New Engl. J. Med. 278 : 57-68, 1968.
22. GREULICH W.W., PYLE S.I.: Radiographic atlas of the hand and wrist. 2nd ed. Stanford University Press, Stanford, California, 1959.
23. HALL K., TAKANO K., GRYKLUND L., SIEVERTSSON H.: Somatomedins. - Advances in Metabolic Disorders 8 : 19-46, 1975.
24. HALL R., BESSER G.M., ORMSTON B.J., CRYER R.J., McKENDRICK M.: The thyrotropin-releasing hormone test in diseases of the pituitary and the hypothalamus. - Lancet 1 : 759-765, 1972.

25. HAWLEY R.R.: A 67-year-old pituitary dwarf. - J. Clin. Endocr. 23 : 1058-1061, 1963.
26. HEWER T.F.: Ateliotic dwarfism with normal sexual fonction: result of hypopituitarism. - J. Endocrinol. 3: 397-400, 1944.
27. ILLIG R.: Wachstumshormonuntersuchungen bei 225 Kinder mit Minderwuchs. - Schweiz Med. Wschr. 102: 760-765, 1972.
28. ILLIG R., PRADER A.: Effect of testosterone on growth hormone secretion in patients with anorchia and delayed puberty. - J. Clin. Endocrinol. Metab. 30: 615-618, 1970.
29. IWATSUBO H., OMORI K., OKADA Y., FUKUCHI M., MIYAI K., ABE H., KUMAHARA Y.: Human growth hormone secretion in hypothyroidism before and after treatment. - J. Clin. Endocrinol. Metab. 27: 1751, 1967.
30. JOB J.C., LEJEUNE C., CANLORBE P., ROSSIER A.: Le nanisme par insuffisance hypophysaire sporadique et idiopathique. Etude d'une série de 31 cas. - Arch. Franç. Pédiat. 29: 117-133, 1972.
31. JOB J.C., SIZONENKO P.C.: Le diagnostic d'insuffisance somatotrope hypophysaire. - Extr. Journées Parisiennes de Pédiatrie, 1968, p. 177-193, Ed. Méd. Flammarion.
32. JOB J.C., SIZONENKO P.C., BALAGE M.: Interprétation statistique des épreuves de stimulation de la sécrétion d'hormone de croissance par l'insuline et l'arginine. - Archiv. Franç. Pédiat. 28: 505-520, 1971.
33. JOB J.C., SIZONENKO P.C., CANLORBE P., ROSSIER A.: Hypothyroïdie d'origine hypophysaire chez l'enfant. Signification d'un déficit somatotrope associé au déficit thyroïdote. - Archiv. Franç. Pédiat. 26: 1121-1133, 1969.
34. JOB J.C., SIZONENKO P.C., LEMOIGNE P., CANLORBE P., ROSSIER A.: L'insuffisance isolée et sporadique en hormone de croissance. Archiv. Franç. Pédiat. 27: 713-732, 1970.
35. KAPLAN S.L., ABRAMS C.A.L., BELL J.J., CONTE F.A., GRUMBACH M.M.: Growth and growth hormone. I. Changes in serum level of growth hormone following hypoglycemia in 134 children with growth retardation. - Pediat. Res. 2: 43, 1968.
36. KATZ H.P., YOULTON R., KAPLAN S.L., GRUMBACH M.M.: Growth and growth hormone. III. Growth hormone release in children with primary hypothyroidism and thyrotoxicosis. - J. Clin. Endocr. 29: 346, 1969.
37. KAUFMANN H., LANG R., RIEBEN A.: Croissance de la taille et du poids de de 4 à 19 $\frac{1}{2}$ ans. Garçons et filles suisses domi-

ciliés dans le canton de Genève en 1973. Ed. Médecine et Hygiène 1976, Genève.

38. KUMAHARA Y., OKADA Y., MIYAI K., IWATSUBO H.: Typical cases isolated growth hormone deficiency with autosomal recessive inheritance. - *Acta Endocrinol.* 63: 618-624, 1970.
39. LAMBERT A.E., LUYCKX A., ZAHND G.R.: Improvement of human growth hormone immunoassay using ¹²⁵I. - *Proceeding of the Society for Experimental Biology and Medicine* 126: 405-409, 1967.
40. LARON Z., PERTZELAN A., MANNHEIMER S.: Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone.- *Isr. J. Med. Sci.* 2: 152, 1966.
41. LECLERQ R., COPINSKI G., FRANKSON J.R.M.: Dosage du cortisol plasmatique par compétition. - *Rev. Franç. Etudes Cliniques et Biol.* 14: 815-819, 1969.
42. MAROTEAUX P.: *Maladie osseuse de l'enfant.* - Ed. Flammarion 1974.
43. MARTIN L.G., CLARCK J.W., CONNOR T.B.: Growth hormone secretion enhanced by androgens.- *J. Clin. Endocr.* 28: 425-428, 1968.
44. MARTIN L.G., MARTUL P., CONNOR T.B., WISWELL J.C.: Hypothalamic origin of idiopathic hypopituitarism. - *Metabolism* 21 : 143-149, 1972.
45. METCALF M.G.: A rapid method for measuring 17-hydroxy-corticosteroids in urine. - *J. Endocrinol.* 26: 415-423, 1963.
46. MORGNER K.D., STENDEL A., BEISENHERZ W., HERRMANN J., KLEY H.K., KRÜSKEMPER H.L., VON ZUR MUHLEN A., ZEIDLER G.: Minderwuchs infolge Mangels an "thyrotropin-releasing hormone" (TRH) und "growth-hormone-releasing-factor" (GRF). - *Deutsch Med. Wschr.* 98 : 539-541, 1973.
47. MOSIER H.D.: Hypoplasia of pituitary gland and adrenal cortex: report of occurrence in twin siblings and autopsy findings. - *J. Pediat.* 48: 633-639, 1956.
48. NEW M.I., SCHWARTZ E., PARKS G.A., LANDEY S., WIEDEMANN E.: Pseudo-hypopituitary dwarfism with normal plasma growth hormone and low serum sulfation factor.- *J. of Pediatrics*, 80: 620-626, 1972.
49. OLINER L., BALLANTINE J.J.: Effect of human growth hormone on thyroidal secretion, radiothyroxine turnover and transport in man. - *J. Clin. Endocr.* 28: 603, 1968.
50. PASTAN I.: Regulation of cellular growth. - *Advances in Metabolic Diseases* 8: 7-16, 1975.

51. PENNY R., FOLEY T.P. Jr, BLIZZARD R.M.: Serum follicular-stimulating hormone and luteinizing hormone as measured by radio-immunoassay correlated with sexual development in hypopituitary subjects. - J. of Clin. Investig. 51: 74.80, 1972.
52. PORTER B.A., REFETTOFF S., ROSENFELD R.L., DE GROOT L.J., FANG V.S., STARK V.: Abnormal thyroxine metabolism in hyposomatotropic dwarfism and inhibition of responsiveness to TRH during GH therapy.- Pediatrics 51: 668-674, 1973.
53. POSKITT E.M.E., RAYNER P.H.W.: Isolated growth hormone deficiency: two families with autosomal dominant inheritance. - Arch. Dis. Childhood 49: 55-59, 1974.
54. REID J.D.: Congenital absence of pituitary gland.- J. Pediat. 56: 658, 1960.
55. RIMOIN D.L., MERIMEE T.J., McKUSICK V.A.: Growth hormone deficiency in man: An isolated, recessively inherited defect. - Science 152: 1635-1637, 1966.
56. RIMOIN D.L., SCHECHTER J.E.: Histological and ultrastructural studies in isolated growth hormone deficiency. - J. Clin. Endocr. and Metab. 37: 725-735, 1973.
57. ROTH J., GLICK S.M., YALOW R.S., BERSON S.A.: Hypoglycemia: potent stimulus to secretion of growth hormone. - Science 140: 987, 1963.
58. ROOT A.W., ROSENFELD R.L., BONGIOVANNI A.M., EBERLEIN W.R.: The plasma growth hormone responses to insulin-induced hypoglycemia in children with retardation of growth. Pediatrics 39: 844, 1967.
59. RUVALCABA R.H.A., THULINE H.C., KELLEY V.C.: Plasma growth hormone in patients with chromosomal anomalies. - Archiv. Dis. Childhood 47: 307-309, 1972.
60. SALMON W.D. Jr, DUAGHADAY W.H.: A hormonally controlled serum factor who stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro.- J. Lab. Clin. Med. 49: 825, 1957.
61. SALTER J., BEST C.H.: Insulin as growth hormone. - Brit. Med. J. 2: 353-356, 1953.
62. SELENKOW H.A., TYLER H.R., MATSON D.D., NELSON D.H.: Hypopituitarism due to hypothalamic sarcoidosis. - Amer. J. Med. Sci. 238: 456, 1959.
63. SIMPSON M., ASLING C.W., EVANS H.M.: Some endocrine influences on skeletal growth and differentiation.- Yale J. Biol. Med. 23: 1, 1950.

64. SIZONENKO P.C.: Rôle des glandes endocrines dans la croissance osseuse.- *Revue de Pédiatrie* 6: 371-374, 1970.
65. SIZONENKO P.C.: Détermination et interprétation de l'âge osseux.- *Revue de Pédiatrie* 10: 587-598, 1972.
66. SIZONENKO P.C., BURR L.M., KAPLAN S.L., GRUMBACH M.M.: Hormonal changes in puberty. II. Correlation of serum luteinizing hormone and follicle stimulating hormone with stages of puberty and bone age in normal girls.- *Pediat. Res.* 4: 36, 1970.
67. SOYKA L.F., CRAWFORD J.D.: Antagonism by cortisone of linear growth induced by hypopituitary patients and hypophysectomised rats by human growth hormone.- *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 25: 469, 1965.
68. STEINER M.M., BOGGS J.D.: Absence of pituitary gland, hypothyroidism, hypoadrenalism and hypogonadism in a 17-year-old dwarf.- *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 25: 1591-1598, 1965.
69. TANNER S.M., WHITEHOUSE R.H., HEALEY M.J.R.: Une nouvelle méthode de mesure de la maturation osseuse au niveau de la main et du poignet basée sur l'étude de 2.000 enfants britanniques bien portants.- *Centre international de l'Enfance, Paris* 1962.
70. TANNER S.M., WHITEHOUSE R.H., TAKAISHI M.: Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight for british children 1965.- *Arch. Dis. Childh.* 41: 454 et 41: 613, 1966.
71. VAN DEN BRANDE J.L. and al.: Plasma somatomedins levels in normal children, in malnutrition and emotional deprivation syndrome.- *Advances in Metabolism Disorders* 8: 170. 181, 1975.
72. VAN DEN BRANDE J.L., VAN WYCK J.J., FRENCH F.S., STRICKLAND A.L., RADCLIFFE W.B.: Advancement of skeletal age of hypopituitary children treated with thyroid hormone plus cortisone.- *J. of Pediatrics* 82: 22-27, 1973.
73. WILKINS L.: The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence, 3rd ed., 1966. Ed. Charles C. Thomas, Springfield, III.
74. ZACHMANN M., PRADER A.: Anabolic and androgenic effect of testosterone in sexually immature boys and its dependency on growth hormone.- *J. Clin. Endocr.* 30: 85-95, 1970.
75. ZIMMERMANN T.S., WHITE M.G., DAUGHADAY W.H., GOETZ F.C.: Hypopituitarism with normal or increased height: report of two cases with measurement of plasma growth hormone levels.- *Amer.J. Med.* 42: 146-150, 1967.
76. ZIMMERMANN Z.: Ceto-stéroïdes urinaires.- *Physiol. Chem.* 45: 47, 1936.

